

②

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

③ Anmeldenummer: 90106679.5

④ Int. CL: A61K 37/64

⑤ Anmeldetag: 06.04.90

⑥ Priorität: 19.04.89 DE 3912629

⑦ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
24.10.90 Patentblatt 90/43

⑧ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑨ Anmelder: BAYER AG

D-6090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

⑩ Erfinder: Benz, Günter, Dr.
Am Boekumer Busch 15
D-5620 Velbert 15(DE)
Erfinder: Bender, Wolfgang, Dr.
Claudiusweg 5
D-5600 Wuppertal 1(DE)
Erfinder: Henning, Rolf, Dr.
Böcklinstrasse 16
D-5600 Wuppertal 1(DE)
Erfinder: Paessens, Arnold, Dr.
Stremannstrasse 51
D-5657 Haan(DE)

⑪ Verwendung von renininhibitorischen Peptiden als Mittel gegen Retroviren.

⑫ Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von bekannten renininhibitorischen Peptiden als antivirale Mittel in der Human- und Tiermedizin.

⑬ ~~use of Renin-inhibiting peptide(s) + for prevention of retrovirus infections such as HIV = II~~

EP 0 393 445 A2

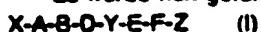
90321993

Verwendung von renininhibitorischen Peptiden als Mittel gegen Retroviren

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von bekannten renininhibitorischen Peptiden als antivirale Mittel in der Human- und Tiermedizin.

Es ist bereits bekannt, daß die im folgenden aufgeführten renininhibitorischen Peptide eine kreislaufbeeinflussende Wirkung besitzen und zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz eingesetzt werden können [vgl. EP 01 04 041; EP 01 44 290; EP 00 77 029; EP 00 81 783; EP 01 11 288; EP 00 77 028; EP-A2 01 72 347; EP-A2 01 81 071; EP-A2 02 11 588; EP-A2 02 23 437; EP-A2 01 32 304; EP-A1 01 18 223].

Es wurde nun gefunden, daß Peptide der allgemeinen Formel (I)



in welcher

X - für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylsulfonyl oder Alkoxy carbonyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht.

- für eine Gruppe der Formel $-\text{COR}'$ steht,

worin

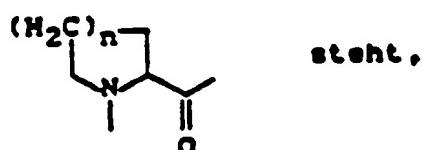
R' - geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

- für Phenylsulfonyl, Toluylsulfonyl oder Naphthyl steht, oder

- für eine Aminoschutzgruppe steht;

A - für eine direkte Bindung steht, oder

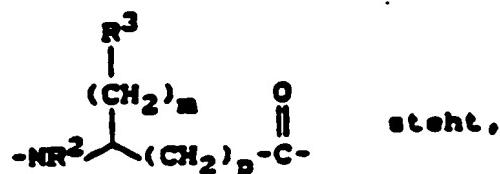
- für einen Rest der Formel



worin

24 n eine Zahl 1 oder 2 bedeutet.

- für eine Gruppe der Formel



worin

m eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

p eine Zahl 0 oder 1 bedeutet.

R2 - Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Naphthyl oder eine

46 Aminoschutzgruppe bedeutet.

R3 - Wasserstoff, Naphthyl, Halogen, Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkylothio mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Mercapto, Alkylcarbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Halogen substituiert ist, oder

- eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{NHR}'$ bedeutet.

47 worin

R' - Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkylsulfonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen.

Phenylsulfonyl oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet.

- Guanidino, Indolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Triazolyl oder Pyrazolyl bedeutet, die gegebenenfalls durch R' substituiert sind.

90321993

wobei

R⁴ die oben angegebene Bedeutung hat.

- Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy,

5 Nitro oder durch eine Gruppe der Formel -NR⁵R⁶ substituiert ist.

warin

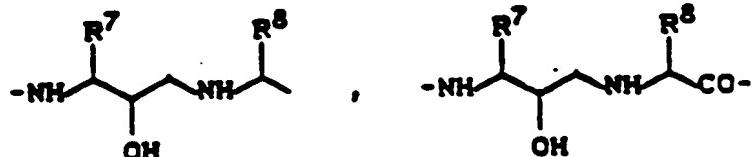
R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten.

10 B, E und F gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von A haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, in ihrer D-Form, L-Form oder D,L-Isomerengemisch, bevorzugt in der L-Form und

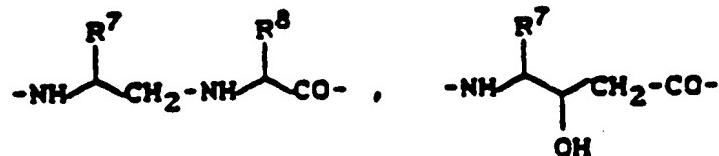
D - die oben angegebene Bedeutung von A hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, in seiner D-Form, L-Form oder als D,L-Isomerengemisch, mit der Maßgabe, daß D nicht für eine direkte Bindung und nicht für Asparagin (Asn) stehen darf.

15 Y - für eine Gruppe der Formel

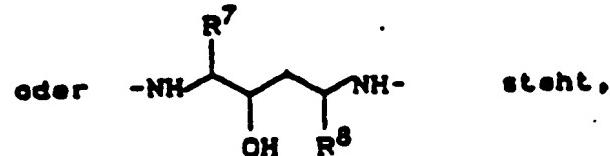
20



25



30



35

warin

R⁷ - geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, Nitro oder durch einen gesättigten oder ungesättigten 5-bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff substituiert ist.

40 - Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Hydroxy, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR⁵R⁶ substituiert ist,

warin

45 R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben.

R⁶ - Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen und/oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, welches seinerseits durch Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert ist.

Z - für eine Aminoschutzgruppe steht.

50 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl oder Pyridyl substituiert sind.

- für eine Gruppe der Formel -NR⁹R¹⁰ oder -COR¹¹ steht.

warin

55 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Pyridyl oder Hydroxy substituiert sind, oder einen gesättigten 5-bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff bedeuten, der gegebenenfalls durch Benzyl oder Pyridyl substituiert ist.

90321993

R¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR⁹R¹⁰ substituiert ist.

worin

R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben.

- 5 - für Adamantyl oder für einen gesättigten oder ungesättigten 7-gliedrigen Heterocycloids mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff steht, der gegebenenfalls durch Benzyl substituiert ist,
- neben der bekannten renininhibitorischen Aktivität überraschenderweise auch eine gute Wirkung gegen Retroviren haben.

- 10 Aminoschutzgruppe steht im Rahmen der Erfindung für die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.

Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 4-Brombenzyloxycarbonyl, 2-Chlorbenzyloxycarbonyl, 3-Chlorbenzyloxycarbonyl, Dichlorbenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Pentoxy carbonyl, Isopentoxy carbonyl, Hexoxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, Octoxycarbonyl, 2-Ethylhexoxycarbonyl, 2-Iodhexoxycarbonyl, 2-Bromethoxycarbonyl, 2-Chlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert-butoxycarbonyl, Benzhydryloxycarbonyl, Bis-(4-methoxyphenyl)methoxycarbonyl, Phenacyloxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl, 2-(Di-n-butyl-methylsilyl)ethoxycarbonyl, 2-Triphenylsilylethoxycarbonyl, 2-(Dimethyl-tert-butylsilyl)ethoxycarbonyl, Menthoxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phenoxy carbonyl, Tolyloxycarbonyl, 2,4-Dinitrophenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxy carbonyl, 2,4,5-Trichlorphenoxy carbonyl, Naphthylloxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Ethylthiocarbonyl, Methylthiocarbonyl, Butylthiocarbonyl, Tert-Butylthiocarbonyl, Phenylthiocarbonyl, Benzyli thiocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Methylthiocarbonyl, Butylthiocarbonyl, tert-Butylthiocarbonyl, Phenylthiocarbonyl, Benzyli thiocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Propylaminocarbonyl, iso-Propylaminocarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2-Iodacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Methoxybenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Naphthyl carbonyl, Phenoxyacetyl, Adamantylcarbonyl, Dicyclohexylphosphoryl, Diphenylphosphoryl, Dibenzylphosphoryl, Di-(4-nitrobenzyl)phosphoryl, Phenoxyphenylphosphoryl, Diethylphosphoryl, Diphenylphosphoryl, Phthaloyl oder Phthalimido.

Besonders bevorzugte Aminoschutzgruppen sind Benzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, Hexoxycarbonyl, Octoxycarbonyl, 2-Bromethoxycarbonyl, 2-Chlorethoxycarbonyl, Phenoxyacetyl, Naphthylcarbonyl, Adamantylcarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert-butoxycarbonyl, Menthoxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phenoxy carbonyl, 4-Nitrophenoxy carbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Methoxybenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Naphthyl carbonyl, Phenoxyacetyl, Adamantylcarbonyl, Dicyclohexylphosphoryl, Diphenylphosphoryl, Dibenzylphosphoryl, Di-(4-nitrobenzyl)phosphoryl, Phenoxyphenylphosphoryl, Diethylphosphoryl, Diphenylphosphoryl, Phthaloyl oder Phthalimido.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), haben mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome. Sie können unabhängig voneinander in der D- oder der L-Form vorliegen. Die Erfindung umfasst die optischen Antipoden ebenso wie die Isomerengemische oder Racemate. Bevorzugt liegen die Gruppen B, D, E und F unabhängig voneinander in der optisch reinen, bevorzugt in der L-Form vor.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Form ihrer Salze vorliegen. Dies können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen sein. Zu den Säureadditionsprodukten gehören bevorzugt Salze mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder mit Carbonsäuren wie Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Methylmaleinsäure, Fumarsäure, Adipinsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoësäure, Zimtsäure, Milchsäure, Ascorbinsäure, Salicylsäure, 2-Acetoxybenzoësäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, oder Sulfonsäuren wie Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

55 in welcher

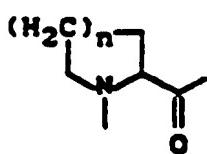
X - für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy carbonyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht,

- für Naphthyl oder eine Aminoschutzgruppe steht.

90321993

A - für eine direkte Bindung steht, oder
- für einen Rest der Formel

5



steht,

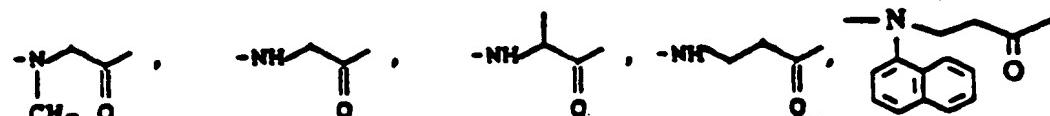
10

womit

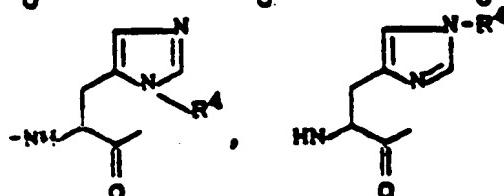
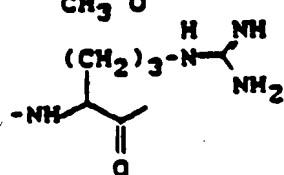
n eine Zahl 1 oder 2 bedeutet.

- für einen Rest der Formel

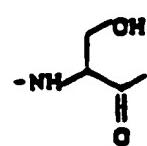
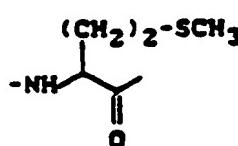
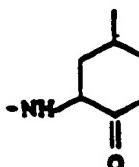
15



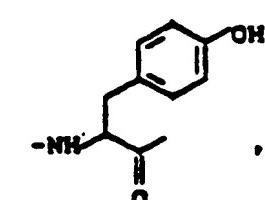
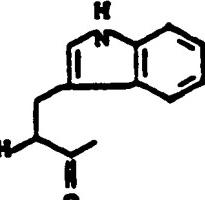
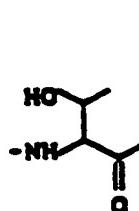
20



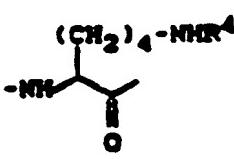
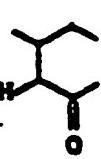
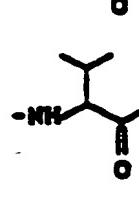
25



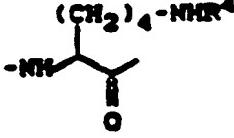
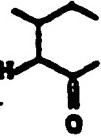
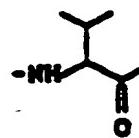
30



35



40



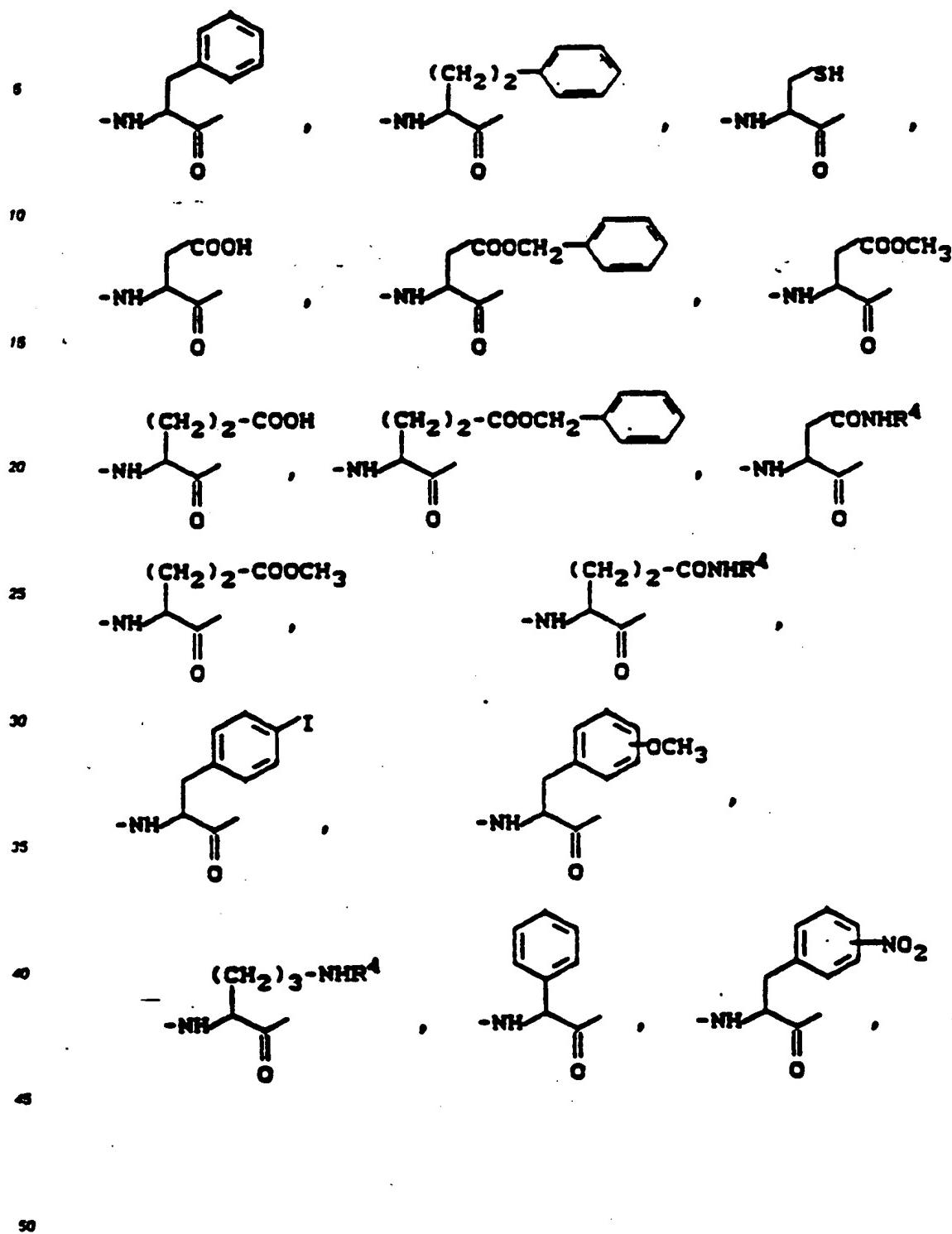
50

55

90321993

- 573

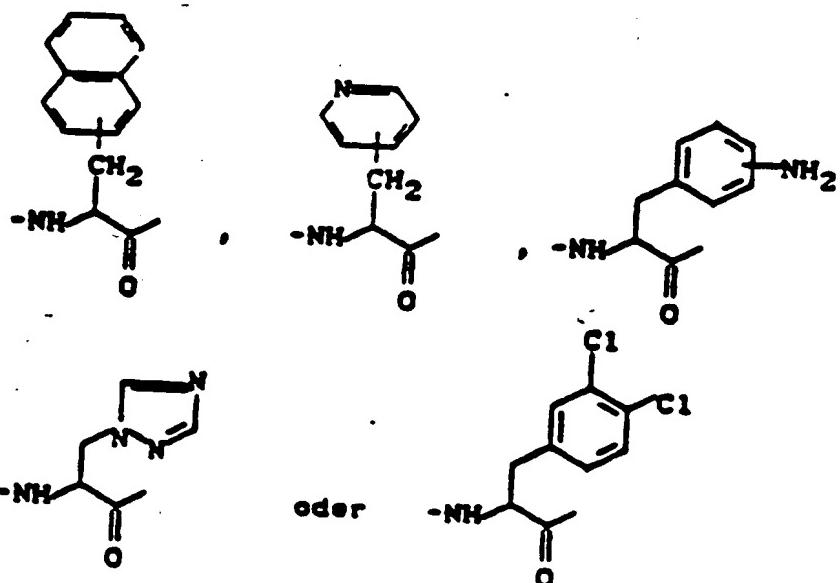
- 299



90321993

- 574

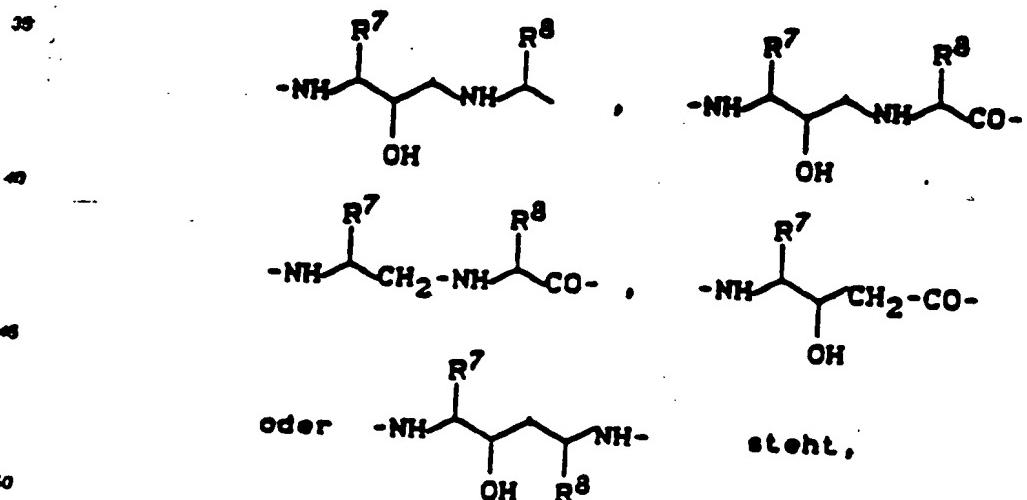
300



worin

R⁴ - Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet.

- 22 B, E und F gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von A haben und mit dieser Form, gleich oder verschieden sind in ihrer D-Form, L-Form oder als D,L-Isomerengemisch, bevorzugt in der L-Form,
- und
- 23 D - die oben angegebene Bedeutung von A hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, in seiner D-Form, L-Form oder als D,L-Isomerengemisch mit der Maßgabe, daß D nicht für eine direkte Bindung und Y - für eine Gruppe der Formel



worin

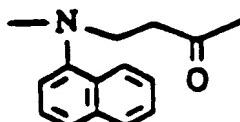
R¹ - geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Hydroxy oder Pyridyl substituiert ist.

R⁸ - Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy und/or Phenyl substituiert ist, welches seinerseits durch Nitro, Cyano oder

Z - für eine Aminoschutzgruppe steht.

90321993

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl oder Pyridyl substituiert sind.
- für eine Gruppe der Formel -NR³R¹⁰ oder -COR¹¹ steht,
worin
- 5 R³ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Pyridyl oder Hydroxy substituiert sind oder Piperidinyl, Piperazinyl oder Morpholinyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Benzyl oder Pyridyl substituiert sind.
- R¹¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR³R¹⁰ substituiert ist.
- 10 worin
R³ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben.
- für Adamantyl oder für Piperidinyl, Piperazinyl oder Morpholinyl steht, das gegebenenfalls durch Benzyl substituiert ist
- 15 zur Verwendung als antivirale Mittel.
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)
- in welcher
- X - für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht.
- 20 - für Naphthyl oder eine Aminoschutzgruppe steht.
- A - für eine direkte Bindung steht, oder
- für einen Rest der Formel

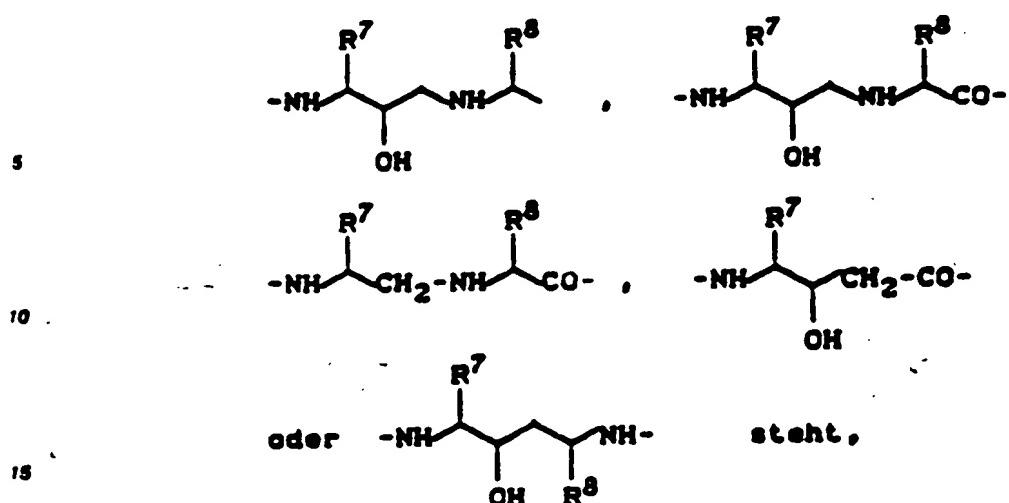


- 30 steht
 - für Protyl (Pro), Glycyl (Gly), Alanyl (Ala), β -Alanyl (β -Ala), Argintyl (Arg), Histidyl (His), Asparagin (Asn), Leucyl (Leu), Isoleucyl (Ile), Seryl (Ser), Threonyl (Thr), Tryptophyl (Trp), Tyrosyl (Tyr), Valyl (Val), Lysyl (Lys), Asparagyl (Asp), Glutamyl (Glu), Glutaminamido (Gln), Cystyl (Cys), Methionyl (Met), Phenylalanyl (Phe), 2-, 3- oder 4-Nitrophenylalanyl, 2-, 3- oder 4-Aminophenylalanyl oder Pyridylalanyl steht, die gegebenenfalls durch den Rest R⁴ substituiert sind.
- 35 worin
 - R⁴ - Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet.
 - B, E und F gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von A haben und mit dieser gleich oder verschieden sind in ihrer D-Form.
- 40 L-Form- oder als D,L-Isomerengemisch, bevorzugt in der L-Form,
und
- D - die oben angegebene Bedeutung von A hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, in seiner D-Form, L-Form oder als D,L-Isomerengemisch, mit der Maßgabe, daß D nicht für eine direkte Bindung und
- 45 nicht für Asparagin (Asn) stehen darf.
- Y - für eine Gruppe der Formel

50

55

90321993



worauf

20 R⁷ - geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist.

R⁸ - Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy und/oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Nitro substituiert ist.

Z - für eine Aminoschutzgruppe steht.

25 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl oder Pyridyl substituiert sind.

- für eine Gruppe der Formel -NR⁹R¹⁰ oder -COR¹¹ steht.

worauf

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder

30 Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Pyridyl oder Hydroxy substituiert sind, oder Piperidinyl oder Piperazinyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Benzyl substituiert sind. R¹¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR⁹R¹⁰ substituiert ist.

worauf

35 R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben.

- für Adamantyl oder für Piperidinyl oder Piperazinyl steht, das gegebenenfalls durch Benzyl substituiert ist, zur Verwendung als antivirale Mittel.

Ganz besonders bevorzugt für die Verwendung als antivirale Mittel sind die in der Tabelle 1 aufgeführten Peptide:

40

45

50

55

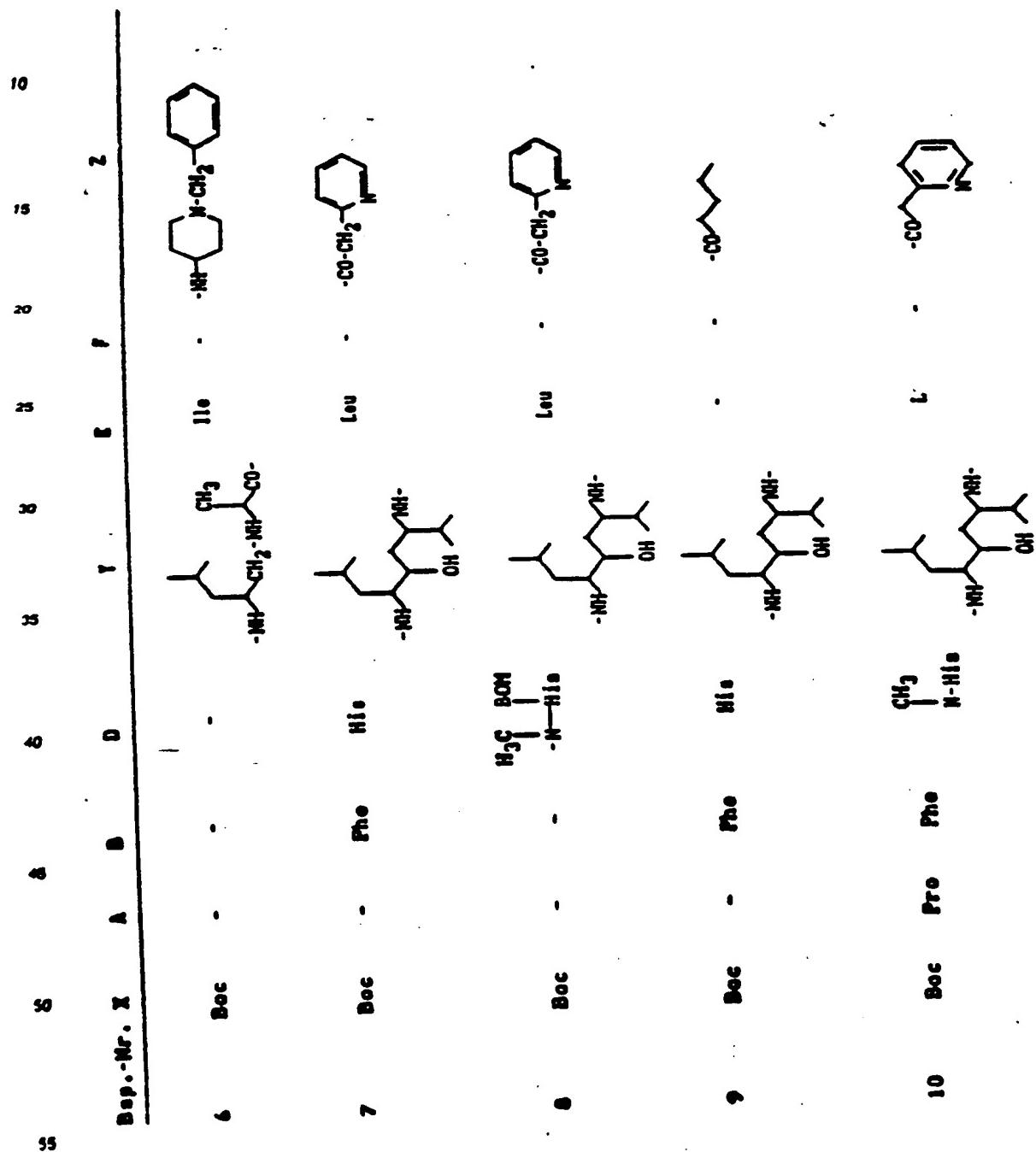
90321993

577

Bsp.-Nr.	X	A	B	D	E	F	Z
1	Boc	Pro	Phe	His	-	-	
2	Boc	Pro	Phe	His	-	-	
3	Boc	Pro	Phe	His	-	-	
4	Boc	Pro	Phe	His	-	-	
5	Boc	Pro	Phe	His	-	-	
6	-	-	-	-	-	-	
7	-	-	-	-	-	-	

90321993

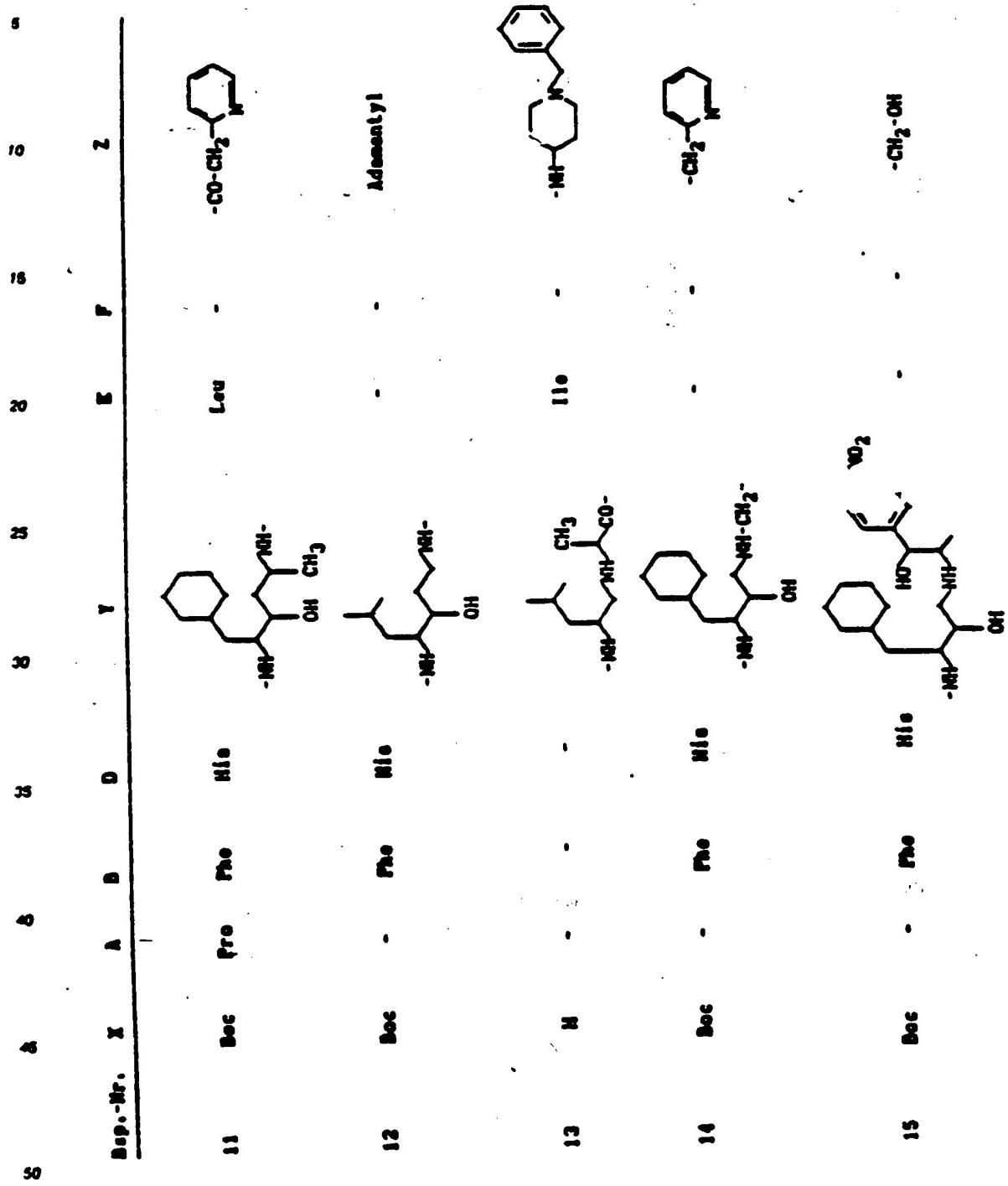
1



90321993

579

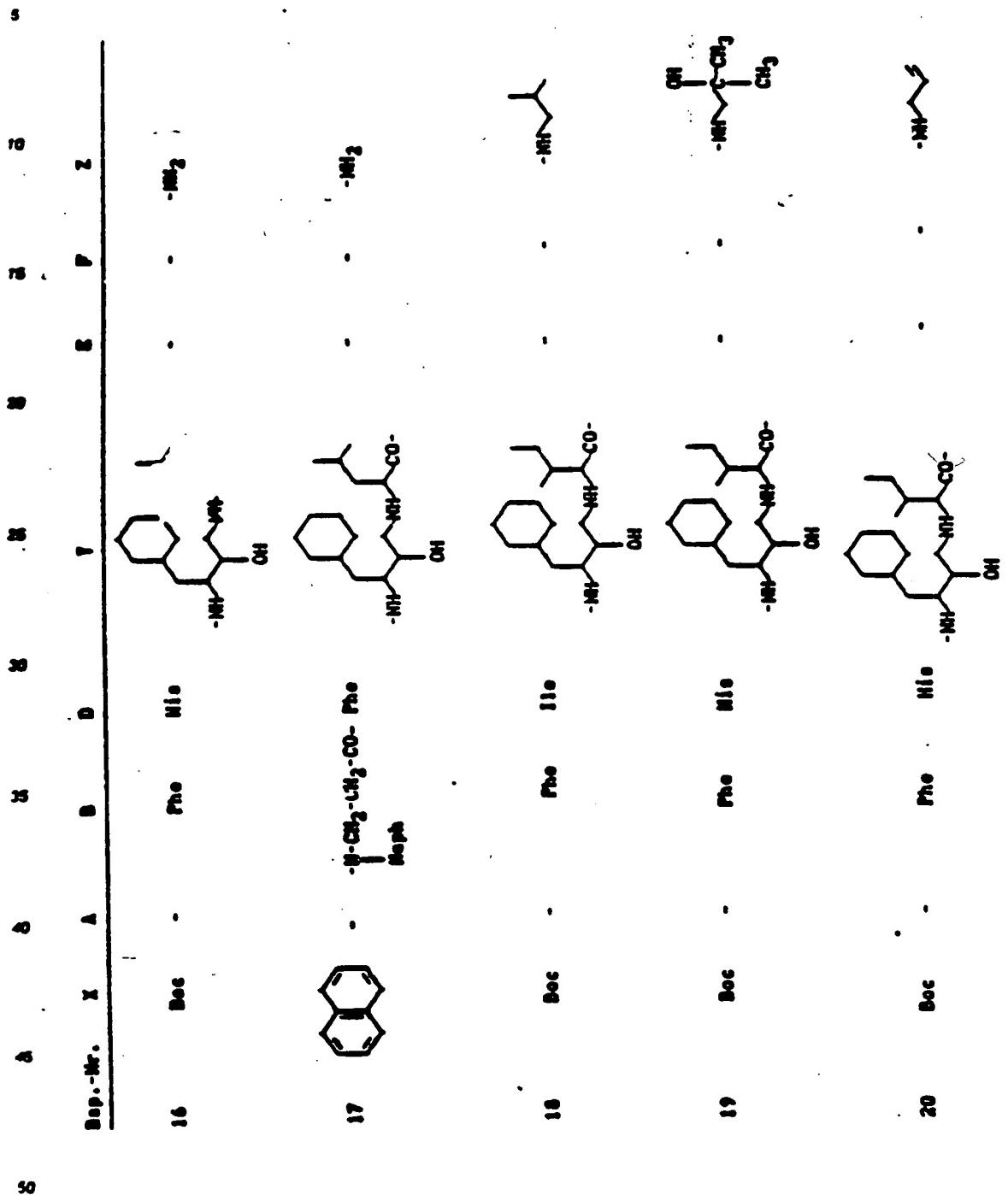
305



90321993

580

306



90321993

581

307

Abkürzungen in der Tabelle:

- BOC** = tert.-Butyloxycarbonyl
- Ile** = Isoleucin
- Phe** = Phenylalanin
- His** = Histidin
- Pro** = Prolin
- Leu** = Leucin
- Naph** = Naphthyl

90321993

BOM = Benzyloxymethyl

Die erfindungsgemäßen Stoffe sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind bekannt [vgl. PCT WP 88102374; EP-A 201 81 071; EP-A 201 32 304 und EP-A 201 72 347].

- Es wurde im Rahmen von Untersuchungen, die zu der vorliegenden Erfindung führten, überraschend gefunden, daß die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eine außerordentlich starke Wirkung gegen Retroviren besitzen. Dies wird durch die weiter unten angegebenen Versuchsdaten beispielhaft für die Verbindungen am Visna-Virus in Zellkulturen belegt. Das Visna-Virus und das HIV-Virus (Virus der humanen Immundefizienz) gehören beide zu der Retrovirus-Subfamilie der Lentiviren [Haase A.T. Nature (1986) 322, 130-138]. Beide Viren weisen eine ähnliche Genomorganisation auf [Sonigo P. et al. Cell (1985), 42, 369 - 382; Davis J. L. et al., Journal of Virology (1987) 61 (5) 1325 - 1331]. Darüberhinaus wurde gezeigt [Frank, K.B., et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1987) 31 (9), S. 1369 - 1374], daß bekannte Inhibitoren des HIV auch das Visnavirus *in vitro* in vergleichbaren Konzentrationen hemmen; d.h. dieses Modell eignet sich für die Prüfung und Auffindung von Hemmstoffen des HIV.

In Zellkulturen, die mit Visna-Virus infiziert sind, treten 5 bis 10 Tage nach der Infektion ausgeprägte virus-induzierte, zytopathische Effekte auf. Durch Behandlung der infizierten Zellkulturen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen konnte das Auftreten dieser zytopathischen Effekte verhindert werden.

Der Visna-TM-ws-Test wurde nach der Methode von O. Narayan et al., Journal of Infectious Diseases 135, 5, 127 - 138 durchgeführt. Dazu wurde die erfindungsgemäßen Verbindungen im Kulturmedium in nicht-toxischen Konzentrationen in 96er Microtiterplatten verdünnt. Anschließend wurden Fibroblasten (ca. 1×10^4 Zellen pro Nappf) in Produktionsmedium zu jedem Nappfchen zugeführt. Jedes Nappfchen (ca. 100 µl einer Visna-Viruslösung mit einer Titer von ca. 2.5×10^4 TCID₅₀ (TCID = tissue culture infectious dose). Diese Virusdosis entspricht einer MOI (Multiplizität der Infektion) von ca. 0.05.

Unter diesen Infektionsbedingungen resultierte zwischen Tag 5 und Tag 10 in einer Infektionskontrolle ohne Substanz ein virusinduzierter, zytopathischer Effekt. Die infizierten und behandelten Zellen und die Kontrollzellen wurden 7 Tage bei 37 °C 5% CO₂ inkubiert.

Bei Auftreten des virusinduzierten zytopathogenen Effektes in der unbehandelten Viruskontrolle wurden die Kulturen mit Formalin fixiert und anschließend mit einer Giemsa-Lösung gefärbt. Die inhibitorische Konzentration (IC₅₀) wurde mikroskopisch als die Konzentration ermittelt, bei der der zytopathische Effekt um 50% gehemmt wurde; im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle, die 100% Zellzerstörung aufwies.

Es wurde gefunden, daß beispielsweise die Verbindung aus Beispiel 20 die mit Visna-Virus infizierten Zellen vor der virusinduzierten Zellzerstörung schützt.

Tabelle 2

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ (M)
7	8.1×10^{-5}
15	1.8×10^{-4}
20	5×10^{-4}

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen stellen somit wertvolle Wirkstoffe zu Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, hervorgerufen durch Retroviren, in der Human- und Tiermedizin dar. Als Indikationsgebiete in der Humanmedizin können beispielsweise genannt werden:

- 1.) Die Behandlung oder Prophylaxe von menschlichen Retrovirusinfektionen.
 - 2.) Für die Behandlung oder Prophylaxe von HIV II (Virus der humanen Immundefizienz; früher HTLV III/LAV genannt) verursachten Erkrankungen (AIÜS) und den damit assoziierten Stadien wie ARC (AIDS related complex) und LAS (Lymphadenopathie-Syndrom) sowie der durch dieses Virus verursachten Immunschwäche und Encephalopathie.
 - 3.) Für die Behandlung oder die Prophylaxe einer HTLV I- oder HTLV II-Infektion.
 - 4.) Für die Behandlung oder die Prophylaxe des AIDS-carrier Zustandes (AIDS-Überträger-Zustand).
- Als Indikationen in der Tiermedizin können beispielsweise angeführt werden:
- a) Maedivisna (bei Schafen und Ziegen)
 - b) progressivem Pneumonievirus (PPV) (bei Schafen und Ziegen)

- c) caprine arthritis encephalitis Virus (bei Schafen und Ziegen)
 - d) Zwingerziekte Virus (bei Schafen)
 - e) infektiösem Virus der Anämie (des Pferdes)
 - f) Infektionen verursacht durch das Katzenleukämievirus
- 5 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) enthalten oder die aus einem oder mehreren Wirkstoffen der Formel (I) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.
- Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies
- 10 bedeutet, daß die Zubereitungen in Form einzelner Teile, z.B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem
- 15 Viertel einer Tagesdosis entspricht.
- Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.
- Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Creme gegeben.
- 20 11. Unter d. Kapseln, Pillen und Granulaten können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen ... angetroffen, wie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, ... Kieselsäure, (b) Bindermittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Alginat, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, ... Feuchtthaltemittel, z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z.B. quartäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z.B. Cetyl-alkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel z.B. Talcum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.
- 25 Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulaten können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmitteln enthaltenden, Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.
- Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen
- 30 Trägerstoffen auch in mikroverkapserter Form vorliegen.
- Suppositionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Polyethylenglykole, Fette, z.B. Kakaoftett und höhere Ester (z.B. C₁₈-Alkohol mit C₁₈-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.
- 35 Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talcum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.
- 40 Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talcum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.
- 45 Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylen glykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.
- 50 Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.
- Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.
- 55 Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs-

90321993

und geschmacksverbesserte Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z.B. Saccharin, enthalten.

Die Wirkstoffe der Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmasse vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gels, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gels, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixes, Konzentrate, Granulats, Pellets, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

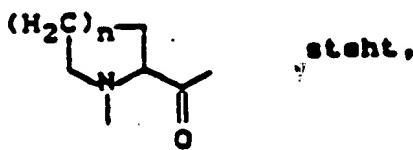
Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

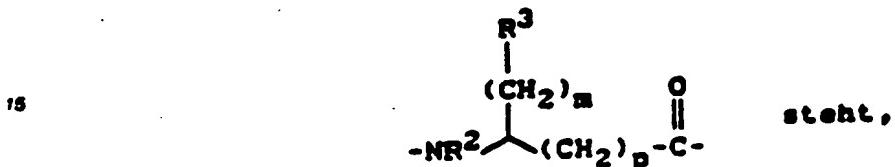
Die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Ansprüche

- 40 — Peptide der allgemeinen Formel (I)
X-A-B-O-Y-E-F-Z (I)
in welcher
X - für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylsulfonyl oder Alkoxy carbonyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht.
— für eine Gruppe der Formel -COR' steht.
woraus
R' - geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist.
45 — für Phenylsulfonyl, Tolylsulfonyl oder Naphthyl steht, oder
— für eine Aminoschutzgruppe steht.
A - für eine direkte Bindung steht, oder
— für einen Rest der Formel



- worin
 n eine Zahl 1 oder 2 bedeutet.
 10 - für eine Gruppe der Formel



- 20 worin
 m eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.
 p eine Zahl 0 oder 1 bedeutet.
 R2 - Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Naphthyl oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet.
 25 R3 - Wasserstoff, Naphthyl, Halogen, Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkylothio mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Halogen substituiert ist. oder - eine Gruppe der Formel -CH2-NHR4 bedeutet.
 worin
 R4 - Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkylsulfonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen.
 30 Phenylsulfonyl oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet.
 - Guanidino, Indolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Triazolyl oder Pyrazolyl bedeutet, die gegebenenfalls durch R4 substituiert sind.
 wobei
 R4 die oben angegebene Bedeutung hat.
 35 - Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, Nitro oder durch eine Gruppe der Formel -NR5R6 substituiert ist.
 worin
 R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis 40 zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten.
 B, E und F gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von A haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, in ihrer D-Form, L-Form oder D,L-Isomerengemisch, bevorzugt in der L-Form und
 D - die oben angegebene Bedeutung von A hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, in seiner D-Form, L-Form oder als D,L-Isomerengemisch, mit der Maßgabe, daß D nicht für eine direkte Bindung und
 45 nicht für Asparagin (Asn) stehen darf.
 Y - für eine Gruppe der Formel

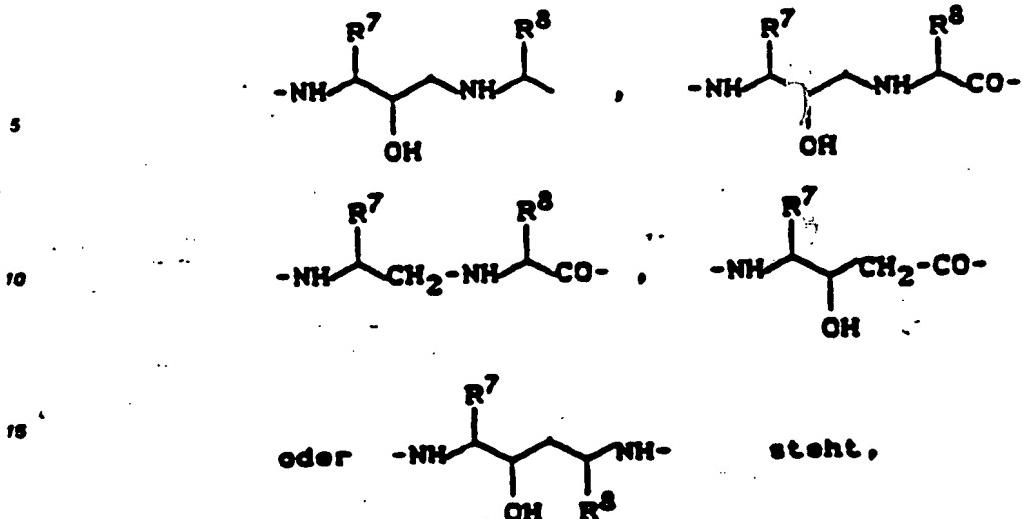
50

55

- 586

90321993

- 312



20 worin R⁷ - geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, Nitro oder durch einen gesättigten oder ungesättigten 5-bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff substituiert ist.

25 - Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Hydroxy, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR³R⁴ substituiert ist.

worin

30 R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben.

R³ - Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen und/oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, welches seinerseits durch Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert ist.

Z - für eine Aminoschutzgruppe steht.

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl oder Pyridyl substituiert sind.

35 - für eine Gruppe der Formel -NR³R⁴⁰ oder -COR¹ steht.

worin

30 R³ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Pyridyl oder Hydroxy substituiert sind, oder einen gesättigten 5-bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten, der gegebenenfalls durch Benzyl oder Pyridyl substituiert ist.

40 R¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR³R⁴⁰ substituiert ist.

45 worin

R³ und R⁴⁰ die oben angegebene Bedeutung haben.

- für Adamantyl oder für einen gesättigten oder ungesättigten 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff steht, der gegebenenfalls durch Benzyl substituiert ist.

50 zur Behandlung von retrovirusalen Infektionen.